FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

38[illegible] N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE

Par M. GEORGES BÉCHAMP

Né à Saint-Germain-en-Laye, le 24 Septembre 1886

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'AUTO-INTOXICATION

D'ORIGINE INTESTINALE

Président : M. DESGREZ, professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ée 1913 — N° —

THÈSE

POUR

E DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE

Par M. Georges BÉCHAMP

Né à Saint-Germain-en-Laye, le 24 Septembre 1886

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'AUTO-INTOXICATION D'ORIGINE INTESTINALE

Président : M. DESGREZ, professeur.

andidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1
1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie. Histoire naturelle médicale.	R. BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	N...
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	CHAUFFARD. GILBERT. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	Gilb. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	RECLUS. HARTMANN. QUÉNU. Pierre DELBET.
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONN
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	PINARD. BAR. RIBEMONT-DESSAIGN
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM. BALTHAZARD	MM. DUVAL (Pierre)	MM. LENORMANT	MM. PROUST
BERNARD	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GRÉGOIRE	LERI	RETTERER
BRINDEAU	GUÉNIOT	LOEPER	RICHAUD
BROCA (And.)	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
CAMUS	JOUSSET (A.)	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	LABBÉ (Marcel)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBÉCOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	LECENE	OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE		OMBRÉDANNE	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises d
les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leu
auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR A. DESGREZ

PROFESSEUR DE CHIMIE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'AUTO-INTOXICATION

D'ORIGINE INTESTINALE

INTRODUCTION

Les beaux travaux de Bouchard et de son école, la découverte des ptomaïnes et des leucomaïnes par A. Gautier et Selmi, ont appelé l'attention sur les produits toxiques élaborés, soit par l'organisme lui-même dans la désintégration des matières albuminoïdes, soit par les bactéries durant la vie, et sur les phénomènes morbides dont ils sont cause.

On sait que ces toxiques peuvent, par leur rétention, produire des troubles graves. Il en est ainsi lorsque les voies d'élimination cessent de fonctionner. L'urémie, par exemple, est due à la suppression fonctionnelle de l'émonctoire rénal, et l'on peut constater en pareil cas que les poisons que l'on trouve normalement dans l'urine ont disparu ou notablement diminué. La toxicité urinaire mesure donc la désintoxication

de l'organisme, et point n'est besoin d'insister sur l'importance d'une pareille constatation.

Mais à côté des manifestations aiguës qui, comme l'urémie, traduisent une intoxication massive, il est des troubles à allure chronique dus à la résorption prolongée de composés nocifs. C'est dans l'intestin — véritable laboratoire de poison, suivant l'heureuse expression de Bouchard — que sont élaborés les produits toxiques qui occasionnent dans l'organisme des phénomènes morbides dont l'ensemble constitue ce qu'on appelle en clinique le syndrome d'auto-intoxication d'origine intestinale.

Il était légitime de supposer que dans la genèse de cette intoxication une part prépondérante revenait aux composés alcaloïdiques, aux ptomaïnes et aux leucomaïnes. Or, dans une série de récentes publications, Metchnikoff a démontré expérimentalement que c'est, non pas à des substances alcaloïdiques, mais à des composés aromatiques de moindre toxicité, à des phénols, qu'il faut surtout attribuer l'auto-intoxication d'origine intestinale.

En effet, en étudiant les propriétés des différentes bactéries qui vivent dans l'intestin, Metchnikoff a trouvé qu'un certain nombre d'espèces microbiennes, le bacterium paracoli notamment, élaboraient aux dépens des matières protéiques entre autres substances toxiques, des quantités considérables de phénols. Il montra de plus qu'on pouvait reproduire expérimentalement par l'action du phénol sur l'organisme animal des troubles analogues à ceux que l'on observe cliniquement chez les malades dont l'intestin est infecté par des espèces microbiennes productrices de dérivés oxyaromatiques.

Ainsi se trouvait précisé le mode exact de production de l'intoxication d'origine intestinale. Aussi ces travaux provoquèrent-ils à leur apparition un vif et légitime intérêt. On

pouvait espérer que la plus précise connaissance des causes morbifiques conduirait aisément à la découverte du remède, et Metchnikoff, à qui la bactériologie avait donné de si utiles indications étiologiques, avait cru trouver ce remède grâce à cette même bactériologie. Ce savant, en étudiant l'antagonisme des différentes espèces bactériennes qui vivent dans l'intestin, avait remarqué que — *in vitro* — le bacille paralactique était capable d'annihiler l'action nocive du bacterium paracoli, producteur de phénols. Il préconisait donc l'ingestion de cultures paralactiques dans l'infection intestinale, espérant ainsi utiliser l'action antitoxique de ce microbe bienfaisant. Malheureusement, les résultats pratiques furent moins nets et moins probants que la théorie ne le faisait espérer.

La thérapeutique bactérienne apparut alors, sinon inopérante, du moins infidèle dans ses résultats. Il était donc intéressant de rechercher quels sont les agents thérapeutiques qui peuvent modifier l'intoxication due aux dérivés phénoliques, soit en favorisant leur élimination, soit en s'opposant à leur production. C'est dans l'espoir de contribuer à la résolution de cet important problème que nous avons entrepris les recherches expérimentales que nous exposerons plus loin. Nous ne nous dissimulons pas l'imperfection de notre travail et nous ne pouvions d'ailleurs espérer apporter une réponse *définitive* à la vaste question que nous venons d'énoncer. Ce n'est que par la multiplicité des travaux qu'on arrive à la vérité, et nous serions heureux si nous avions pu participer, pour si peu que ce soit, aux progrès de la thérapeutique des auto-intoxications d'origine intestinale.

Nous devons remercier notre Maître, M. le Pr Desgrez, pour la constante bienveillance qu'il nous a montrée alors que nous poursuivions nos recherches dans son laboratoire. C'est à lui que nous devons l'idée première de ce travail : il nous

en a facilité par tous les moyens l'exécution. Qu'il nous soit permis de lui témoigner ici notre affectueuse gratitude.

Nous diviserons l'exposé de notre travail en trois parties :

CHAPITRE PREMIER. — Exposé des idées théoriques qui nous ont guidé dans le présent travail.

CHAPITRE II. — Considérations pratiques sur les méthodes analytiques employées.

CHAPITRE III. — Relation de nos expériences. — Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

EXPOSÉ DES IDÉES THÉORIQUES QUI NOUS ONT GUIDÉ DANS LE PRÉSENT TRAVAIL

Phénols.

On trouve dans l'organisme et principalement dans les excreta un certain nombre de corps aromatiques possédant une ou plusieurs fonctions phénol.

Nous allons les énumérer rapidement.

Parmi les monophénols, on trouve principalement le phénol

$$C^6H^5.OH$$

et le paracrésol

$$C^6H^4OH\,(1)\,CH^3\,(4).$$

Le phénol constitue à peu près 40 p. 100 des phénols urinaires, le paracrésol 58 p. 100, le reste étant constitué pour une très petite part de diphénols : hydroquinone, résorcine pyrocatéchine.

A ces corps on peut rattacher :

La tyrosine :

$$C^6H^3OH\,(1)\,CH^2CHNH^2COOH\,(4),$$

qui n'est en réalité qu'un monophénol substitué, et l'acide homogentisique :

$$C^6H^3(OH)^2CH^2COOH$$

de Wolkow et Baumann, qui dérive d'un diphénol. Ce dernier composé se rencontre exceptionnellement dans les urines

dites à alcaptone, et c'est à lui qu'elles doivent leur curieuse propriété de s'oxyder à l'air en noircissant sous l'influence des alcalis. La tyrosine ne se rencontre pas dans l'urine, mais sa présence est normale dans le pancréas et dans la rate.

Tels sont les dérivés oxyaromatiques que l'on trouve dans l'urine et dans les fèces d'une façon à peu près constante (à l'exception de la tyrosine et de l'acide homogentisique). Nous n'avons pas à insister sur l'histoire chimique de ces composés.

D'où proviennent ces phénols ?

Origine des phénols.

Jusqu'à une époque récente, l'opinion la plus générale était que les phénols sont des produits normaux de la désintégration des matières protéiques. Les partisans de cette théorie l'étayaient sur les faits suivants :

1° Deux composés contenant le noyau benzénique sont des produits réguliers de la digestion des albuminoïdes, ce sont : la tyrosine, dont nous avons parlé plus haut, et la phénylalanine :

$$C^6H^5CH^2CH(NH^2)COOH.$$

La tyrosine se transformerait en crésol, la phénylalanine, en phénol;

2° Les protéines végétales sont plus riches en noyaux aromatiques que les protéines animales. Or, les herbivores éliminent en réalité des quantités plus considérables de composés oxyaromatiques.

D'après cette théorie, les composés phénoliques étant des produits normaux d'élimination, leur variation dans l'urine n'aurait aucune signification. Une telle opinion nous paraît excessive et en contradiction avec les faits que nous allons citer.

Nous nous rangeons à l'opinion de Metchnikoff, qui considère les phénols comme des composés dont la présence

dans l'urine et dans les fèces ne doit pas être regardée comme normale.

On savait depuis longtemps, et c'était là un fait d'observation clinique, que, dans différentes infections, on voyait augmenter la proportion du phénol urinaire. Il était donc logique de rechercher à l'élaboration de ces composés une origine microbienne.

En étudiant la flore bactérienne de l'intestin, Dobrokowolski prouva que certaines bactéries étaient capables de produire aux dépens des matières protéiques de notables quantités de phénols (phénol, crésol).

D'autre part, dans des conditions d'asepsie intestinale rigoureuse, Jonescu a pu voir les phénols disparaître complètement des excreta. Thierfelder et Nuttal en élevant aseptiquement de jeunes cobayes ont constaté le même fait. Et ce ne sont pas là seulement des expériences de laboratoire, car on a pu remarquer que les animaux qui ont comme la roussette un intestin court et normalement pauvre en bactéries n'éliminent pas de phénols.

Variations des phénols.

L'origine des corps aromatiques doit donc être rapportée aux microbes intestinaux. Et l'on peut vérifier facilement que chaque augmentation de la septicité intestinale se traduit par une augmentation corrélative des phénols urinaires. On constate le même fait dans les grandes infections : péritonite, pyohémie, etc.

L'ingestion expérimentale d'un certain nombre de composés aromatiques donne lieu à une augmentation des phénols urinaires. C'est ainsi que la benzine se transformerait dans l'organisme en phénol, le toluène en crésol (Baumann). Ce sont là des faits curieux, mais qui demanderaient à être confirmés; c'est par une réaction analogue que la phénylalanine serait transformée en phénol et le phénol lui-même en hydroquinone.

D'après Tauber, le phénol introduit par les voies digestives serait en partie détruit par oxydation, le reste de ce corps étant éliminé simultanément et à peu près également par les fèces et par l'urine.

Toxicité des phénols.

Quoi qu'il en soit de leur origine, on est d'accord pour considérer les phénols comme des toxiques. C'est surtout au moment où la méthode listérienne régnait en chirurgie qu'on a pu le mieux étudier les symptômes de l'intoxication phéniquée dans sa forme aiguë et dans sa forme chronique.

La dose mortelle de phénol varie avec les susceptibilités individuelles, mais est constamment faible. Pour l'homme, elle est environ de 5 grammes, bien qu'on ait vu des accidents graves avec 1 gramme et même moins.

Si l'on réfléchit à ce fait que, dans certains cas, on observe des éliminations journalières atteignant 50 à 60 centigrammes, on ne s'étonnera plus de la théorie de Metchnikoff qui impute aux phénols la plupart des accidents que l'on observe dans l'infection intestinale chronique.

En étudiant expérimentalement l'intoxication produite par des dérivés oxyaromatiques : phénol, crésol, etc., cet auteur a trouvé que l'action prolongée de faibles doses produisait chez le lapin des lésions athéromateuses de l'aorte.

Cette action des phénols sur le système artériel a conduit Metchnikoff à expliquer ainsi les causes de la vieillesse prématurée : sans être à proprement parler malade, l'homme civilisé vit dans un état de perpétuelle infection, les produits toxiques élaborés par les microbes dans son intestin contribuent, par leur action incessante, à la déchéance de l'organisme : c'est ainsi que l'on peut constater la fréquence et la précocité des lésions artérielles.

Défense de l'organisme contre l'intoxication phénolique. Sulfoconjugaison.

L'intoxication chronique par les phénols d'origine intestinale étant admise, on peut se demander par quel moyen l'organisme se défend contre l'action nocive de ces composés. C'est, en effet, une loi très générale qu'à toute action toxique corresponde une réaction antitoxique.

On trouvera la solution de ce problème par la considération du fait suivant : on ne découvre jamais dans l'organisme des phénols libres, et ceci quelle que soit leur origine. Les composés oxyaromatiques sont transformés en dérivés sulfoconjugués principalement et sont éliminés sous cette forme. On entend par sulfoconjugués des phénols des dérivés de la forme :

$$C^6H^5OSO^3R,$$

que l'on rencontre principalement à l'état de sels de potassium. Presque tout le phénol est éthérifié — ainsi que l'indoxyle — par le soufre de l'organisme ; le reste, en très petite quantité, passe à l'état de conjugué glycuronique. Nous n'insisterons pas sur ce point.

Comme le montre leur formule, les dérivés sulfoconjugués sont des phénols dont la fonction phénolique est bloquée. Ce sont des corps de toxicité moindre que les dérivés oxy correspondants. On a vérifié qu'en injectant à des animaux des doses de phénol-sulfate de potassium correspondant à la dose mortelle de phénol libre, on n'arrivait pas à les tuer.

L'organisme se défend donc contre l'intoxication phénolique par le mécanisme de la sulfo-conjugaison. Et c'est dans le foie qu'a lieu cette transformation qui rentre dans la généralité des fonctions antitoxiques de cette glande.

Cette éthérification des composés oxy-aromatiques se produit dans le foie même : c'est en effet dans cet organe que l'on trouve la plus grande proportion de phénol-sulfates. La

sulfo-conjugaison s'effectue probablement par le mécanisme suivant qu'a formulé Maillard : réaction de la taurine sur le phénol suivant l'équation :

$$C^6H^5OH + OHSO^2CH^2 - CH^2NH^2 = C^6H^5.OSO^3H + C^2H^5NH^2.$$

Phénol. Taurine. A. Phénolsulfurique. Ethylamine.

Nous devons cependant mentionner que Zweiffel, qui attribue aussi à la taurine l'éthérification des phénols, prétend que les bactéries de l'intestin sont nécessaires à cette réaction ; il s'appuie sur ce fait — qui ne nous paraît pas probant — que l'on trouve dans le méconium de fœtus aseptiques de l'acide taurocholique inaltéré.

Le mécanisme de l'action du foie, et par suite de la défense de l'organisme, peut se résumer comme suit :

Les phénols produits dans l'intestin sont résorbés par les branches de la veine porte et amenés au foie ; c'est dans cet organe que se fait l'oxydation du soufre en présence des phénols, et ainsi la sulfo-conjugaison.

Rôle du soufre.

Laissant de côté pour son peu d'importance la conjugaison glycuronique, nous pouvons envisager le soufre comme jouant un rôle capital dans l'élimination des composés oxy-aromatiques.

Ce métalloïde est l'un des éléments des matières protéiques. Il subit dans l'organisme différents degrés d'oxydation dont on retrouve les produits en proportions variables dans l'urine. On sait que cette humeur renferme le soufre sous deux états principaux :

Soufre oxydé :

Sulfates. Sulfoconjugés.
Thiosulfates. Hyposulfites, etc.

Soufre neutre ou organique :

Taurine. Cystine. Mercaptans, etc.

Rappelons la valeur diagnostique du rapport entre le soufre neutre et le soufre total.

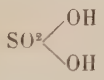
Variations expérimentales.

Le soufre urinaire peut varier lorsqu'on fait ingérer expérimentalement ou dans un but thérapeutique un certain nombre de composés soufrés. L'intérêt de cette question réside dans sa liaison étroite avec celle de la sulfo-conjugaison. Il était logique, au point de vue thérapeutique, de chercher un antidote physiologique du phénol dans la catégorie des corps contenant du soufre.

Dans un important travail, Maillard, en étudiant l'action du soufre colloïdal sur la sulfo-conjugaison, est arrivé aux conclusions suivantes :

On peut considérer la sulfo-conjugaison comme une véritable éthérification. Ce processus suppose l'oxydation du soufre, mais cette oxydation ne doit pas avoir été complète préalablement.

Les composés de la forme



sont inactifs; seuls les corps moins oxygénés

et *a fortiori* RSH

sont capables de contribuer à la sulfo-conjugaison.

Ces conclusions sont en parfait accord avec les faits. Parmi les composés minéraux qui augmentent la sulfo-conjugaison, Tauber a montré qu'on pouvait ranger les hyposulfites, sulfites, sulfures, mais qu'au contraire les sulfates ne la modifient pas.

Sonntag a vu les sulfates passer inaltérés dans les urines. Komnsberg a signalé l'augmentation des sulfates et des sulfo-

conjugués dus au soufre métalloïdique. Nous-même avons pu constater que les eaux sulfureuses (Luchon) agissent de la même manière. Un certain nombre de corps organiques soufrés, de la forme R-S H augmentent aussi l'élimination des sulfo-conjugués. Ce sont les thioacides et les thiols. Les corps dont le soufre est peu labile, comme le thiophène, sont sans action.

Déductions thérapeutiques.

La thérapeutique des intoxications phénoliques peut se déduire de deux idées différentes : 1° connaissant la cause du mal, la supprimer; 2° favoriser l'action antitoxique et antiseptique du foie tout en s'opposant à l'accumulation des substances nocives.

Dans le premier ordre d'idées, Metchnikoff avait cru trouver le remède parfait dans le bacille paralactique ; nous avons vu plus haut que Dobrokowolski, en étudiant la biologie de ce bacille, avait montré qu'il s'opposait à l'action toxique du bacterium paracoli. Et de fait, la thérapeutique bactériologique a donné quelques beaux résultats, mais une plus grande proportion de résultats nuls ou peu probants.

Les antiseptiques intestinaux eurent et ont encore une vogue méritée. On a bien vite reconnu l'inconvénient que présentaient les dérivés des monophénols qui compensaient un pouvoir antiseptique réel par des propriétés toxiques exagérées. C'est jusqu'à présent le naphtol B, et ses produits d'éthérification : lactate, benzolactate, etc., qui a donné les meilleurs résultats.

On a aussi préconisé la solution iodo-iodurée qui donne avec le phénol un triiodophénol insoluble.

Une place spéciale doit être réservée au calomel, qui agit à la fois comme antiseptique et comme cholagogue. Nous avons pu constater, après d'autres expérimentateurs, que ce sel augmentait d'abord l'élimination des sulfo-conjugués, ce qui correspond à son action excitante sur le foie; puis les

faisait disparaître en annihilant par son action antiseptique l'action toxique des bactéries intestinales.

Dans un second groupe, nous rangerons les excitants de la fonction hépatique : les purgatifs en général, les sulfates alcalins et alcalino-terreux, en particulier. Nous devons insister sur ce dernier point puisque nos recherches ont porté sur l'action thérapeutique du sulfate de soude.

On connaît depuis longtemps l'action bienfaisante des eaux sulfatées sodiques ou magnésiennes (Châtelguyon, Carlsbad) dans les infections intestinales. D'après ce que nous avons vu plus haut, il semblerait que l'acide sulfurique de ces sels ne puisse jouer aucun rôle dans la sulfo-conjugaison, et, en fait, nos expériences ne nous permettent pas de conclure nettement pour l'affirmative.

On pourrait donc penser que l'action des eaux sulfatées est due à leur pouvoir excitant sur le foie. Cela est vrai, mais nous allons montrer qu'il est possible d'envisager — ce qui n'est pas seulement une idée théorique — le processus qui permettrait à ces eaux de jouer, indépendamment de leur action sur l'activité hépatique, un rôle direct dans la sulfo-conjugaison.

Il suffira d'admettre qu'une réduction se produise dans l'organisme, qui fasse passer le soufre à un état moins oxydé. Ceci n'a rien de surprenant. Lorsqu'on administre des tellurates (tellurate de soude par exemple), ceux-ci sont réduits dans l'organisme en acide tellurhydrique qui donne à l'haleine une odeur aliacée caractéristique. On objectera que les sulfates sont beaucoup plus stables que les tellurates. Mais il ne faut pas considérer les sulfates des eaux minérales comme appartenant à des systèmes chimiques stables : nous n'en donnerons pour preuve que la sulfuration rapide de certaines eaux minérales sulfatées sous des causes encore mal déterminées — phénomène que nous avons pu observer personnellement et sur lequel nous nous proposons de revenir dans des recherches ultérieures.

Enfin, comme dernier agent thérapeutique, signalons le

groupe des médicaments opothérapiques tirés du foie, extrait biliaire, hépatique, etc. On sait que le meilleur excitant de la sécrétion biliaire est la bile elle-même. On en a obtenu d'heureux effets dans les infections gastro-intestinales. Nous avons pu montrer expérimentalement qu'un animal qui avait reçu préventivement une injection de bile se montrait plus résistant vis-à-vis de l'intoxication phénolique que l'animal témoin.

Enfin, les recherches de M. le Professeur Desgrez ayant montré que la choline avait un pouvoir cholagogue très marqué, nous l'avons essayée dans les mêmes conditions et les résultats ont été ceux que la théorie nous permettait de prévoir.

BIBLIOGRAPHIE

Baumann. — *Zeit. Phys. Chem.*, t. II, p. 335.
Baumann et Wolkow. — *Zeits. Phys. Chem.*, t. XV, p. 228.
Desgrez. — *C. R.*, n° 152, t. CXXXV, p. 52, 1910.
Dobrokowolski. — *Ann. Inst. Pasteur*, p. 594, 1910.
Krause. — *Arch. Exper. Path. u. Phys.*, n° 62, p. 502, 1910.
Lang. — *Zeits. Phys. Chem.*, n° 29, p. 305, 1900.
Maillard. — *C. R.*, n° 152, p. 1583, 1911.
Metchnikoff. — *Ann. Inst. Pasteur*, octobre 1910.
Neuberg. — *Zeit. Phys. Chem.*, n° 19, p. 316, 1905.
Schmiedeberg. — *Arch. Heilk.*, n° 8, p. 422, 1867.
W. J. Smith. — *Pflüger's Arch.*, n° 53, p. 481.

CHAPITRE II

CONSIDÉRATIONS PRATIQUES SUR LES MÉTHODES ANALYTIQUES EMPLOYÉES

Avant d'exposer les expériences instituées en vue du présent travail, il nous a paru utile de justifier le point de vue spécial auquel nous nous sommes placé.

On pourrait trouver étrange que dans un travail qui roule sur l'intoxication phénolique, nous ne présentions aucun dosage de phénol, et que nous nous soyons borné au dosage du soufre urinaire.

Il aurait été préférable de suivre l'élimination des phénols aussi bien dans l'urine que dans les fèces. Deux raisons nous ont détourné de cette manière de procéder :

1° Les méthodes d'extraction des phénols et particulièrement des phénols fécaux ne sont pas très au point, et cette seule partie aurait nécessité un travail spécial qui serait sorti du cadre de nos recherches ;

2° Les dosages portant sur les fèces ont peu de chances d'être mis en pratique alors même qu'une bonne technique serait indiquée. Or, nous avons l'espoir que d'autres reprendront cette question et mettront plus probablement en œuvre les investigations urologiques.

Il est d'ailleurs légitime de négliger dans l'urine la part infime de phénol qui se trouve à l'état de conjugué glycuronique. Nous pouvions donc admettre qu'il y avait propor-

tionnalité entre la quantité de phénol que nous introduisions dans l'organisme de nos animaux et la quantité de phénol réellement absorbée. Dans ces conditions, l'élimination urinaire des phénols-sulfates nous a paru mesurer l'élimination véritable des phénols, à un facteur de proportionnalité près que nous avons considéré comme constant pour un animal donné.

Nous avons aussi cru être utile à ceux qui s'occuperont du soufre urinaire en décrivant la technique que nous avons suivie.

Nous n'avons pas eu la prétention de donner des procédés nouveaux, mais d'indiquer parmi les procédés classiques ceux qui nous ont paru les meilleurs. En autres termes, ayant effectué un grand nombre de dosages de soufre, nous avons acquis une certaine expérience pratique de la question et nous nous estimerons heureux si les quelques renseignements techniques que nous donnons à ce sujet peuvent être utiles à quelques-uns.

Dosage du soufre urinaire.

Ce que nous allons dire du dosage du soufre urinaire s'applique également au dosage du soufre dans les autres éventualités qui peuvent se rencontrer en chimie biologique.

Nous n'insisterons que sur les procédés d'analyse que nous avons pu contrôler par nous-même, nous efforçant ainsi de ne pas nous éloigner du point de vue pratique auquel nous avons voulu nous placer.

L'urine offre à considérer le soufre sous deux états : soufre acide, soufre neutre ou organique. Le soufre acide comprenant les sulfates et les phénols sulfates, le soufre neutre ne comprenant que le soufre non oxydé ou peu oxydé (hyposulfites, sulfures, composés organiques soufrés).

Toutes les méthodes analytiques ramènent par oxydation le soufre à l'état d'acide sulfurique.

Pour la distinction entre les sulfates et les phénols-sulfates, on met à profit la propriété des phénol-sulfates de n'être pas précipités par les réactifs de l'acide sulfurique avant hydrolyse par l'acide chlorhydrique. Ce qui permet, par dosage de l'acide sulfurique avant et après l'hydrolyse, de connaître la proportion de soufre engagée dans la sulfo-conjugaison.

Nous décrirons successivement :

1° La méthode pondérale;

2° La méthode volumétrique.

Méthode pondérale.

Le soufre est toujours pesé à l'état de sulfate de baryte. La précipitation est opérée en milieu acide pour éviter la précipitation d'autres sels de baryum insolubles en milieu alcalin, phosphate de baryum, par exemple.

Dosage du soufre total.

Le soufre doit être préalablement transformé en acide sulfurique, ce qui implique pour le soufre organique une action oxydante énergique. On arrivera à ce résultat en minéralisant entièrement l'urine évaporée. Nous citerons deux procédés qui nous ont donné d'excellents résultats :

A. 50 centimètres cubes d'urine sont évaporés dans une capsule de porcelaine après addition de 5 grammes du mélange : azotate de soude, 4 parties, carbonate de soude, 1 partie.

Quand le résidu est bien sec, on ajoute 10 grammes de la poudre nitratée et l'on chauffe avec précaution sur un Bunsen. La masse noircit, fume, se boursoufle, puis entre en fusion tranquille et se décolore. On peut activer cette décoloration en brassant avec un fil de platine. L'opération est terminée. On reprend alors par 50 centimètres cubes d'eau et 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique fumant.

On filtre s'il y a lieu pour séparer la silice ; le liquide clair est prêt pour la précipitation des sulfates.

B. Évaporer comme ci-dessus 50 centimètres cubes au bain-marie. Quand on est à sec, ajouter par petites portions 50 centimètres cubes d'acide nitrique fumant et pur ; laisser en contact à froid pendant deux heures. Chauffer ensuite jusqu'à siccité au bain-marie et reprendre plusieurs fois par HCl pour insolubiliser la silice. Reprendre par 50 centimètres cubes d'eau chaude et filtrer.

Le filtrat additionné des eaux de lavage est prêt pour le dosage de l'acide sulfurique.

On a donné aussi les procédés de minéralisation suivants : peroxyde de sodium (Folin) ; peroxyde en présence de lactose (Abderhalden et Funck). Gill et Grindley constatent dans cette méthode des pertes d'acide sulfhydrique et obtiennent des résultats inférieurs à ceux de la méthode par l'acide azotique (Konshogh). On attribue des causes d'erreurs au départ des composés sulfurés volatils (?) lors de la calcination.

Signalons encore l'oxydation par le chlorate de potasse en présence d'HCl, par le permanganate de potasse acide ou alcalin, l'eau de brome, etc.

Il est évident que l'oxydation en tubes scellés par l'acide nitrique fumant serait la méthode la plus précise. Cependant nous ne croyons pas qu'il faille attacher une trop grande importance aux pertes possibles dans les méthodes ci-dessus indiquées. Les erreurs provenant d'autres sources, détermination des volumes, par exemple, sont beaucoup plus importantes en urologie.

La précipitation de l'acide sulfurique par le chlorure de baryum s'opère comme suit : porter la solution des sulfates à l'ébullition, ajouter alors 10 centimètres cubes de chlorure de baryum au 1/10 bouillant ; laisser bouillir cinq minutes, puis abandonner une heure au bain-marie ; le précipité se rassemble et filtre très facilement.

La filtration se fera sur filtre sans plis, soit avec un

entonnoir à filtration rapide, soit sur cône de platine, à la trompe. On procédera par décantation. Le précipité amené sur le filtre sera lavé à l'eau chaude jusqu'à ce que l'eau de lavage ne précipite plus avec l'azotate d'argent.

On arrose alors le filtre et le précipité avec une solution au 50^{e} de nitrate d'ammoniaque; on procède ensuite à la calcination.

Il est inutile de laisser les filtres sécher si on opère la calcination en creuset de platine, ou mieux, de quartz. Nous ne conseillons pas l'emploi de la porcelaine qui casse trop souvent. Il est également inutile de calciner séparément le filtre et le précipité. Il est mauvais de peser le sulfate de baryte sur filtre taré; ce procédé, indiqué par quelques auteurs, est un non-sens, surtout en chimie biologique, où, comme nous le verrons plus loin, on a souvent un sulfate de baryte souillé de matières organiques.

Il convient de procéder comme suit : le filtre encore humide est introduit dans le creuset et chauffé très doucement jusqu'à ce qu'il soit sec ; on incline alors le creuset et on chauffe avec une flamme très oxydante (un bec Mecker est très convenable). Le filtre brûle et le précipité blanchit peu à peu. On brasse avec un fil de platine fin et propre, de manière à maintenir toujours la masse dans une atmosphère oxydante. Laisser cinq minutes au rouge; on doit avoir un précipité bien blanc et qui, préparé comme il a été dit, ne doit pas contenir de sulfure de baryum.

On peut, en opérant ainsi, se dispenser de traiter par l'acide azotique pour oxyder le sulfure de baryum. Nous avons constaté qu'il ne s'en formait pas lorsque la calcination avait été opérée avec une flamme suffisamment chaude.

Dosage des sulfates.

Porter à l'ébullition dans un verre de Bohême 25 centimètres cubes urine + 5 centimètres cubes acide acétique glacial.

Précipiter par 5 centimètres cubes chlorure de baryum, etc. Pour le reste, comme plus haut.

Dosage des sulfates + Phénol-sulfates.

Porter à l'ébullition pendant un quart d'heure 25 centimètres cubes urine + 5 centimètres cubes HCl concentré. Ajouter alors du chlorure de baryum, etc.

Le précipité est souillé d'une matière pigmentaire qui peut disparaître par lavage à l'alcool bouillant.

Nous avons pu constater que, dans de bonnes conditions de calcination, ce pigment ne sulfurait pas sensiblement le sulfate de baryte.

Relativement au temps d'ébullition nécessaire pour l'hydrolyse des phénol-sulfates, nous avons pu voir que : 1° dans la plupart des cas, l'hydrolyse donne des quantités d'acide sulfurique qui sont fonction du temps. Mais dans la plupart des cas, les différences sont très faibles : 2 mmgr. 8 pour un poids de sulfate de baryte de 0 gr. 4008 et pour une différence de chauffe de une heure et demie ; 2° dans l'urine des chiens qui servaient à nos expériences, nous avons pu constater des différences beaucoup plus fortes (4 à 5 p. 100) pour des différences de temps de chauffe de un quart d'heure et une heure et quart. Le fait ne fut d'ailleurs pas constant, et il semble qu'on peut l'imputer à d'autres corps qu'aux phénol-sulfates ; 3° nous serions cependant disposé à croire, avec certains auteurs, que le mieux serait d'hydrolyser par HCl à 120 degrés en tube scellé ; 4° mais ceci n'est qu'une affaire de convention et il suffira de désigner par phénol-sulfates ce qui est hydrolysé par 5 p. 100 HCl. après un quart d'heure d'ébullition ; ce qui ne sera probablement pas très loin de la vérité.

Nous ne conseillons pas le procédé qui consiste à séparer les sulfates des phénol-sulfates par la mixture baryte + chlorure de baryum.

Ce procédé nous paraît compliquer inutilement le travail.

Il comporte l'estimation d'une partie aliquote du filtrat et augmente les chances d'erreurs par entraînement. Son usage ne nous a pas paru avantageux.

Méthode volumétrique.

Les méthodes volumétriques conviennent plus particulièrement aux besoins de la chimie médicale ; et bien que moins exactes que les méthodes pondérales, elles donnent dans des circonstances appropriées des résultats très acceptables. Ce sont essentiellement des méthodes cliniques : nous ne voulons pas entendre par là — ce qui est un sens trop fréquent — des méthodes dénuées de précision.

Nous avons essayé un certain nombre de dosages volumétriques du soufre ; nous n'en donnerons qu'un en détail, le dosage par la benzidine, et nous indiquerons brièvement les autres, ce qui peut avoir un intérêt dans d'autres cas.

Indépendamment de l'acide sulfurique libre qui se titre alcalinimétriquement, on peut doser les sulfates et, par extension, le soufre par un certain nombre de procédés.

Ch. Mohr précipite l'acide sulfurique par le chlorure de baryum filtré et précipite ensuite l'excès de baryum par le carbonate d'ammoniaque et l'ammoniaque. Il filtre et titre alcalinimétriquement le carbonate de baryte formé.

Wildenstein précipite par le chlorure de baryum titré jusqu'à ce que ce chlorure de baryum ne trouble plus le liquide. Il est difficile d'apprécier la fin de la précipitation. Neubauer a appliqué cette méthode à l'urine ; même critique.

On a proposé d'apprécier la fin de la précipitation en regardant au microscope si le liquide trouble encore avec le chlorure de baryum.

De cette méthode dérive la méthode par approximations successives, qui consiste à ajouter à la solution de sulfate alternativement chlorure de baryum et acide sulfurique titrés, jusqu'à ce qu'on ait déterminé les limites de la précipitation pour chacun des réagissants. On s'aide utilement de

la centrifugation pour clarifier le liquide. Ces méthodes cependant sont délicates à mettre en pratique.

Auger évapore à sec et réduit les sulfates en acide sulfhydrique par l'acide iodhydrique naissant. Il titre à l'iode l'acide sulfhydrique formé.

Wildenstein (2e méthode) précipite l'acide sulfurique par le chlorure de baryum titré en excès, puis l'excès de baryum par un chromate titré et décoloré avec la baryte titrée qui précipite du chromate de baryum.

On peut aussi précipiter l'acide sulfurique par le chlorure de baryum titré; l'excès de baryum par le chromate titré et

a) Titrer le chromate de baryum précipité;

b) Titrer le chromate soluble restant en solution.

Le dosage de l'acide sulfurique se réduit à un dosage de chrome.

a) On dissout le précipité dans HCl dilué et on ajoute KI en excès. De l'iode est mise en liberté suivant l'équation :

$$6\,IK + 2\,CrO^4Ba + 16\,HCl = 6\,I + 2\,BaCl^2 + Cr^2Cl^6 + 8\,H^2O + 6\,KCl;$$

ou plus simplement :

$$6\,IH + 2\,CrO^3 = 6\,I + Cr^2O^3 + 3\,H^2O.$$

L'iode est titrée à l'hyposulfite. 30 centimètres cubes hypo à 1/10 N correspondent à 10 centimètres cubes de chlorure de baryum, 1/5 N. On a donc ainsi le chlorure de baryum employé et donc l'acide sulfurique.

b) On peut aussi de la même manière titrer le chrome restant en solution qui est équivalent à l'acide sulfurique. Le tiers de l'hypo employé correspond à l'acide sulfurique 1/5 N.

Dans la méthode ci-dessus indiquée, on peut aussi oxyder un sel ferreux en excès par l'acide chromique et titrer le sel ferreux restant par le caméléon suivant l'équation :

$$2\,CrO^3 + 6\,SO^4Fe + 6\,SO^4H^2 = 3\,(SO^4)^3Fe^2 + (SO^4)^3Cr^2 + 6\,H^2O$$

et

$$10\,SO^4Fe + 2\,MnO^4K + 8\,SO^4H^2 = 5\,(SO^4)^3Fe^2 + {}^2SO^4Mn + SO^4K^2 + 8\,H^2O.$$

Ce procédé est moins pratique que l'iode.

La méthode au chrome peut servir au dosage colorimétrique ; on conçoit qu'une solution d'acide sulfurique traitée par le baryum, puis par le chrome, soit d'autant moins colorée qu'il y a moins d'acide sulfurique et par conséquent plus de chromate de baryum précipité. On se sert de cette méthode pour déterminer rapidement l'acide sulfurique dans les eaux potables.

Andrews précipite l'acide sulfurique par le chromate de baryte en solution chlorhydrique, puis neutralise par le carbonate de chaux. Il titre le chromate alcalin qui entre en solution :

$$CrO^4Ba + SO^4K^2 = CrO^4K^2 + SO^4Ba$$
Solution.

Méthode à la benzidine $(NH^2(C^6H^4 - C^6H^4)NH^2)$.

La benzidine a la propriété de donner au milieu chlorhydrique dilué un précipité de sulfate de benzidine très peu soluble, avec les sulfates dissous.

Le sulfate de benzidine est hydrolysé par l'eau en milieu neutre, et comme la benzidine est une base très faible, on peut titrer l'acide sulfurique de son sulfate par la soude.

W. Vaubel signala le premier la faible solubilité du sulfate de benzidine et constata qu'il faut un milieu acide pour la précipitation.

Couturier reprend la question un an après et se sert de la benzidine pour doser les sulfates de la façon suivante :

Action de la benzidine chlorhydrique titrée en excès sur un sulfate :

$$SO^4K^2 + C^{12}H^8(NH^2)^2\,2HCl = 2KCl + C^{12}H^8(NH^2)^2SO^4H^2.$$

Il filtre et diazote une partie aliquote du filtrat :

$$C^{12}H^8(NH^2)^2\,2HCl + 2NaNO^2 = C^{12}H^8(OH)^2 + 2NaCl + 2H^2O + 2N.$$

et mesure volumétriquement l'azote dégagé qui lui donne la benzidine en excès et par conséquent l'acide sulfurique.

En 1902, Wolf Muller reprend la question et montre que l'on peut titrer les sulfates par la benzidine à la condition d'ajouter un grand excès de benzidine.

Enfin, en 1903, Rashig propose la méthode que nous avons appliquée à l'urine.

Depuis le travail de Rashig a paru, en 1907, une étude de Friedheim et O. Nydegger sur le dosage des sulfates à la benzidine ; les auteurs ont déterminé la grandeur de l'erreur due à la très légère solubilité du sulfate de benzidine et à l'absorption du chlorhydrate de benzidine par le sulfate précipité.

Nous allons donner maintenant le mode opératoire de Rashig appliqué à l'urine. Cette méthode a été expérimentée en urologie par notre excellent ami M. R. Gauvin, préparateur à l'Ecole de Pharmacie, chef du Laboratoire de l'Hôpital d'Urologie, et par nous-même.

Réactifs nécessaires.

1° Solution de chlorhydrate de benzidine.

Broyer au mortier 40 grammes de benzidine pure avec 40 centimètres cubes HCl concentré ; ajouter 250 centimètres cubes d'eau et amener à 1.000 centimètres cubes. C'est la solution mère, elle ne sera utilisée qu'après dilution.

2° Soude N/10.

On établira cette soude avec la liqueur titrée d'acide oxalique. Pour cela, on pèsera, sur un trébuchet donnant le 1/2 centigramme, 6 gr. 3 acide oxalique à 2 molécules d'eau (il suffit de peser à 1/2 centigramme près, car 6 gr. 3 font 630 centigrammes : l'erreur sera au plus de 1/630). Dissoudre l'acide oxalique dans Q. S. d'eau et amener à 1.000 centimètres cubes en ballon jaugé ; on titrera avec cet acide oxalique une soude un peu trop forte et on ajustera de telle façon que 10 centimètres cubes de soude égalent 10 centimètres cubes acide oxalique N/10. 1 centimètre cube de cette soude = 0 gr. 0049 acide sulfurique. On se servira de la phtaléine comme indicateur.

Dosage du soufre total (S. T.).

Incinérer 10 centimètres cubes d'urine comme plus haut. Neutraliser très exactement la solution avec la soude diluée et ajouter ensuite 5 centimètres cubes HCl à 1/25 ; la solution doit avoir un volume de 50 à 75 centimètres cubes. Ajouter ensuite le mélange : solution mère de benzidine, 10 centimètres cubes ; eau distillée Q. S. pour 200 centimètres cubes.

Terminer comme nous verrons plus loin.

Dosage indirect des sulfates seuls (S. T. — Sulf.).

Traiter 50 centimètres cubes d'urine par 5 centimètres cubes $BaCl^2$ à 10 p. 100 à chaud. Précipiter ensuite l'excès de Baryum par 10 centimètres cubes de carbonate d'ammonium saturé et 5 centimètres cubes d'ammoniaque. Filtrer, laver le précipité. On incinère comme ci-dessus, etc.

On obtient ainsi : S. T. — Sulfates.

Dosage des sulfates sulfo-conjugués (Sulf. + S. Ph.).

Faire bouillir un quart d'heure 10 centimètres cubes d'urine + 1 centimètre cube HCl. concentré.

Neutraliser très exactement comme plus haut. Si le liquide est chargé de colorant, filtrer, et laver le filtre à eau chaude.

La suite des opérations comme ci-dessus.

Titrage du sulfate de benzidine précipité.

Le liquide où l'on a précipité le sulfate de benzidine est abandonné pendant un quart d'heure, après refroidissement s'il y a lieu ; le précipité qui avait d'abord un aspect moiré s'est déposé en flocons cristallins.

On filtre à la trompe sur une petite plaque de porcelaine perforée, armée d'un filtre double ; la plaque doit avoir 1 centimètre à 1 cent. 5 de diamètre ; le liquide filtre très

bien, mais il ne faut pas laisser aller à sec avant la fin, sinon le papier est colmaté par le précipité et la filtration devient très longue. Le précipité est lavé avec 5 centimètres cubes d'eau froide, par petites portions.

Le filtre et le précipité sont alors mis dans le flacon d'Erlenmeyer avec 20 centimètres cubes d'eau ; on agite pour décoller le précipité et l'on porte à l'ébullition.

On ajoute alors deux gouttes de phtaléine et l'on verse la soude décime avec une burette graduée en 1/10 de centimètre cube. A la fin de l'opération le liquide se décolore de plus en plus lentement, et dans les premières opérations on croit être à la fin, au virage, alors qu'il faut encore ajouter une notable quantité de soude. C'est là une affaire d'habitude, mais il faut être mis en garde contre cette cause d'erreur. Le virage est obtenu à une goutte. Autant que possible, la soude ne doit pas être carbonatée. Le nombre de centimètres cubes de soude 0,049, donne la quantité d'acide sulfurique contenu dans 10 centimètres cubes d'urine. La méthode donne de bons résultats à condition d'être très scrupuleusement suivie.

Calcul des analyses.

Les trois opérations indiquées ci-dessus nous ont donné : 1° S. T. directement; 2° Sulf. indirectement, soit S.T. — Sulf. = S. Ph. + S. N. (soufre neutre) ; 3° Sulf. + S. Ph. directement. On en déduit par le calcul suivant le soufre sous tous ses états :

S. T. = S. T.	1°
Sulf. = S. T. (S. Ph. + S. N.).	1°–2°
S. Ph. = (Sulf. + S. Ph.) — Sulf.	2°–3°
S. N. = S. T. — (Sulf. + S. Ph.).	1°–3°

Nous continuerons d'ailleurs l'étude de la question ; il est bon d'être prévenu que la présence de fer ou de nickel empêche la précipitation du sulfate de benzidine. Il en est

de même du cuivre. Voir à ce sujet les mémoires de G.-V. Knorr et Rashig.

Il nous reste à signaler la méthode de Dutoit, qui permet de doser les sulfates par la baryte en utilisant la variation de conductibilité électrique du liquide pour apprécier la fin de la précipitation. Nous avons commencé l'étude de cette méthode appliquée à l'urine, mais nous ne pouvons encore donner nos résultats.

BIBLIOGRAPHIE

Abderhalden et Funck. — Dosage S., *Zeit. Phys. Chem.*, n° 58, p. 331.

Gill et Grindley. — Dosage S., *Amer. Chem. Soc.*, p. 52-59; *Bull. Soc. Chim.*, 1910, p. 57.

Folin. — Dosage S., *Amer. Chem. Soc.*, 1909, p. 284; *Bull. Soc. Chim.*, 1910, p. 338.

Mohr. — *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, XC, p. 165.

Schultz. — *Pfluger's Archiv*, CXX, p. 114.

Andrews. — *Amer. Chem. Journ.*, t. XI, p. 567.

Wildenstein. — *Zeit. f. An. Chem.*, 1, p. 163.

W. Vaubel. — *Zeit f. An. Chem.*, 35, p. 163.

Couturier. — *Diss. Tübingen*, 1897.

Wolff Muller. — *Ber. D. Ges.*, t. XXXV, p. 477; *Zeit. f. An. Chem.*, t. XLII, p. 477.

Rashig. — *Zeit. f. angew. Chem.*, p. 617-618; *Chem. Industr.*, 1905, t. XXVIII, p. 2.

G. V. Knorr. — *Zeit. f. An. Chem.*, 1907, t. XX, p. 9.

Auger. — *C. R.*, 1911, p. 441.

CHAPITRE III

RELATION DE NOS EXPÉRIENCES

Nos recherches expérimentales comportent l'étude de l'action de différentes substances, sur l'élimination des composés phénoliques. Nous pouvons diviser ces expériences en deux catégories :

1° Observations analytiques portant sur l'influence qu'exercent chez l'homme : le calomel, le sulfate de soude, le citrate de magnésie ;

2° Chez l'animal, influence du sulfate de soude dans l'intoxication phénolique expérimentale, action antitoxique de la bile et de la choline.

§ 1. — *Action du calomel sur l'élimination des sulfoconjugués.*

Les sujets sur lesquels ont porté notre observation seront désignés par les numéros 1, 2, 3 et 4.

1. — Homme de vingt-huit ans. Légers symptômes d'infection gastro-intestinale. Sujet à des crises assez fréquentes consistant en céphalée, vertiges, inappétence, coïncidant avec une constipation opiniâtre. En pareille occurrence, le sujet avait l'habitude de s'administrer un purgatif (sulfate de soude, citrate de magnésie), s'étant toujours bien trouvé de cette pratique.

Se trouvant de nouveau indisposé à la suite d'une grippe, notre sujet a consenti à remplacer la purgation habituelle par la médication suivante : prendre pendant trois jours 0 gr. 50 de calomel par doses de 0 gr. 1. Nous avons dosé le soufre urinaire deux jours avant l'administration de calomel et pendant les trois jours que dura son action. On trouvera plus loin les résultats de cette investigation.

2, 3, 4. — Hommes de vingt-trois, vingt-sept et trente-quatre ans. Troubles intestinaux discrets coïncidant avec céphalée, inappétence, etc.

Ces trois sujets ont pris les mêmes doses rétractées de calomel que le précédent. Les analyses ont été effectuées dans les mêmes circonstances.

Nous avons, de plus, dosé le soufre urinaire chez 2 et 4, dix jours après l'ingestion du calomel.

Comme pour tous les dosages que nous donnerons dans ce travail, les nombres que l'on trouvera sont toujours la moyenne de deux déterminations.

Tous les états du soufre sont exprimés en acide sulfurique et les résultats rapportés non pas à 1.000, mais à la quantité d'urine totale.

Soufre urinaire, deux jours avant l'action du calomel (moyenne journalière).

	1	2	4	3
Sulfates	1,72	1,36	1,48	2,35
Phénol-sulfates	0,29	0,11	0,33	0,22
Soufre neutre	0,45	0,32	0,40	»
Soufre total	2,46	1,79	2,21	»

Analyse journalière du soufre pendant l'action du calomel.

		1	2	3	4
1er jour	Sulfates	2,28	1,44	1,62	2,27
	Phénol-sulfates	0,36	0,05	0,40	0,38
	Soufre neutre	0,52	0,39	0,56	»
	Soufre total	3,16	1,88	2,58	»
2e jour	S.	2,37	1,68	2,25	2,04
	Ph.	0,10	0,14	0,21	0,23
	S. N.	0,38	0,47	0,63	»
	S. T.	2,85	2,19	3,09	»

Analyse journalière du soufre pendant l'action du calomel.

3e jour	Sulf.	2,25	1,42	2,05	1,83
	Ph.	0,08	traces.	2,05	0,24
	S. N.	»	0,33	»	»
	S. T.	»	1,75	»	»

Nous donnons à titre de curiosité le chiffre de soufre phénolique trouvé dix jours après l'action du calomel chez 2 et 4 : 0 gr. 18 chez 2, et 0 gr. 21 chez 4, tous deux soumis à peu près au même régime alimentaire dans les mêmes conditions d'existence.

Action du sulfate de soude.

Deux sujets, âgés respectivement de dix-neuf et vingt-trois ans, ont reçu à l'occasion de troubles digestifs légers pendant trois jours des doses quotidiennes de 10 grammes de sulfate de soude. Nous avons dosé le soufre dans les urines trois jours avant et pendant les trois jours qu'a duré l'action du sulfate de soude. Le dosage a porté sur un échantillon moyen de ces deux lots d'urine. En voici les résultats :

Avant l'action du sulfate de soude.

	1	2
Sulfates	1,8	2,22
Phénol-sulfate	0,26	0,15
Soufre neutre	0,53	0,41
Soufre total	2,59	2,88

Pendant l'action du sulfate de soude.

Sulf.	2,37	2,80
Ph. S.	0,29	0,18
S. N.	0,35	0,62
S. T.	3,01	3,60

Dans le même ordre d'idées, nous pouvons citer d'anciennes analyses d'urine faites par nous en 1909-1910 et concernant une malade faisant un usage quotidien d'eau sulfatée sodique. Nous pratiquions l'analyse totale de l'urine tous

les quinze jours; les chiffres de sulfates suivis pendant quatre mois augmentés des sulfo-conjugués se maintenaient constamment entre 2,6 et 2,9 par vingt-quatre heures. Nous avons eu aussi l'occasion d'analyser l'urine d'un maniaque qui, pour éviter la minéralisation de son organisme et l'artério-sclérose absorbait dans ses aliments près de 8 grammes d'acide sulfurique par jour. Ce malade éliminait, lorsque nous avons examiné son urine 5 gr. 25 de soufre acide par jour.

Action du citrate de magnésium.

Nous avons observé l'action du citrate de magnésium chez un malade de soixante-cinq ans, asystolique et présentant des troubles marqués du côté du foie. Nous n'avons pu avoir l'urine que vingt-quatre heures avant et vingt-quatre heures après l'ingestion de 40 grammes de citrate de magnésium. Nous avons pu répéter cette observation deux fois à trois semaines d'intervalle. Nous désignerons ces deux observations par IA et IB.

2 et 3 ont été observés chez deux sujets de trente et un et vingt-six ans. Ce dernier présentait une oxalurie très prononcée; ces deux malades reçurent 40 grammes de citrate de magnésium. L'analyse a porté sur les urines des vingt-quatre heures qui précédèrent et qui suivirent l'absorption du purgatif. Nous n'avons dosé que le soufre acide.

Avant l'action du citrate de magnésium.

	1		2	3
	A.	B.		
	—	—	—	—
Sulf.	0,81	1,98	2,63	2,14
S. Ph.	0,11	0,19	0,27	0,07

Après l'action du citrate de magnésium.

Sulf.	1,6	2,03	2,52	1,74
S. Ph.	0,16	0,22	0,31	0,03

Aux constatations précédentes, nous pourrions joindre des observations déjà anciennes ; n'en signalons qu'une : le mélange d'eau-de-vie allemande et de sirop de nerprun nous avait donné dans deux cas une augmentation considérable du soufre sous tous ses états.

Interprétation des résultats.

L'action du calomel est facile à comprendre : en premier lieu, on constate une augmentation globale du soufre, et ceci s'explique par l'action du calomel sur le foie L'augmentation primitive à peu près constante de la sulfo-conjugaison s'explique de la même manière ; quant à la diminution des phénols, on peut la rapporter à l'action antiseptique du calomel. Nous n'avons fait que confirmer les faits connus, nous n'insisterons donc pas.

Il n'en est pas de même pour l'action du sulfate de soude et du citrate de magnésie. Le sulfate de soude nous a donné une augmentation des sulfates, ce qui était à prévoir d'après les expériences de Tauber. L'augmentation des phénol-sulfates a été faible, mais constante : on pourrait donc interpréter cette action comme due au soufre du sulfate de soude, si nous ne la retrouvions identique dans trois cas sur quatre avec le citrate de magnésium.

Ces expériences ne permettent donc pas de décider si le sulfate de soude agit par son soufre dans le mécanisme de la sulfo-conjugaison. Il est aisé d'ailleurs d'interpréter à volonté l'action du sulfate de soude et du citrate de magnésium, en considérant que le premier n'a pas été administré à doses purgatives, et que le second a produit une intense dérivation intestinale. Il n'en est pas moins certain que l'action salutaire de ces sels est certainement due pour la plus grande part à l'excitation de la fonction hépatique.

§ 2. — ***Expériences sur l'animal.***

Ces expériences ont eu pour but de rechercher l'action qu'exerce le sulfate de soude sur l'élimination du phénol chez l'animal intoxiqué expérimentalement par ce composé.

Nous avons eu soin de soumettre l'animal en expérience à un régime alimentaire constant, se composant d'une ration journalière de 300 grammes de pain et 50 grammes de viande.

Nous avons analysé les urines de l'animal pendant six jours et évalué ainsi son élimination moyenne de soufre; nous avons ainsi procédé à l'administration du phénol par voie gastrique. Avant l'expérience, le chien A éliminait des quantités de soufre réparties comme suit :

Chien A.

ÉTAT NORMAL	Sulf. + Ph.	S. Ph.		Sulf. + Ph.	S. Ph.
1er jour.	0,8	0,15	4e jour.	1,16	0,12
2e —	0,92	0,13	5e —	0,23	0,08
3e —	0,71	0,11	6e —	0,72	0,07
Totaux. . .	2,43	0,39		2,11	0,27

Soufre total (1, 2, 3). . . . . »
— (4, 5, 6). 2,82

Moyenne pour trois jours :

Sulfate + Ph. 2,27
Ph.. 0,33

Le chien A reçut ensuite pendant trois jours une dose quotidienne de 5 grammes de sulfate de soude. L'analyse donna les résultats suivants :

	Ph. + Sulf.	S. Ph.
1er jour	0,51	0,03
2e —	0,32	0,06
3e —	1,07	0,11
Total.	1,90	0,20

Soufre total (1, 2, 3). 2,78

Le chien fut laissé pendant trois jours au repos.

On administra ensuite à l'animal pendant six jours 5 grammes de sulfate de soude et 0 gr. 50 de phénol, par vingt-quatre heures. On trouva :

Action du phénol et du sulfate de soude.

	Sulf. + Phénol	S. Ph.	S. T.
1er jour	1,24	0,09	»
2e —	1,31	0,16	»
3e —	1,93	0,12	»
Total.	4,48	0,37	7,32
4e, 5e, 6e jour	4,8	0,41	6,92
Moyenne pour trois jours.	4,64	0,39	7,12

Observations : L'animal présente des quantités notables d'albumine les trois derniers jours.

Un second chien B, soumis au même régime alimentaire, fut mis en expérience. On analysa d'abord les urines pendant trois jours, résultat :

Urine du chien B (1, 2, 3).

Sulf. + Phén. : 1,92 Phén. : 0,38 S. T. : 4,64

Le chien B reçut quotidiennement une dose de 0 gr. 50 de phénol mélangé avec ses aliments. Analyse de trois jours.

Urine du chien B. Action du phénol (4, 5, 6).

Phén. + Sulfate : 2,25 Phén. : 1,2 S. T. : 4,33

On laissa l'animal se reposer pendant vingt-quatre heures, puis on lui administra quotidiennement 5 grammes de sulfate de soude et 0 gr. 50 de phénol mélangés à ses aliments. Résultat de trois jours.

Chien B. Action du sulfate de soude + Phénol (8, 9, 10).

Phén. + Sulfate : 7,68 Phén. : 1,36 S. T. : 9,67

Observations : Albumine le neuvième jour.

Les doses de phénol n'amenèrent aucun symptôme

visible d'intoxication, sauf la présence d'albumine dans les urines. Nous avons essayé d'administrer au chien A un gramme de phénol par jour, mais l'animal fut pris de vomissements et nous nous arrêtâmes à la dose de 0 gr. 50, qui fut bien tolérée.

Interprétation des résultats.

Sur le chien A, on constate après l'ingestion de sulfate de soude :

1° Une diminution des sulfates : 2,27-1,9 ;

2° Une diminution du soufre conjugué : 0,33-0,20.

Cette diminution ne peut être expliquée que par l'abondante excrétion intestinale que présenta l'animal le second jour de son séjour en cage.

L'action simultanée du phénol et du sulfate de soude donne sur les jours précédents les variations suivantes :

1° Les sulfates augmentent : 1,9-4,48 ;

2° Le soufre conjugué augmente : 0,2-0,39 ;

3° Le soufre total augmente : 2,78-7,12.

En premier lieu, le sulfate de soude semble avoir diminué l'élimination du soufre urinaire et du soufre phénolique en particulier ; nous ne pouvons pas expliquer ce fait.

Enfin, l'action du sulfate de soude et du phénol a donné une augmentation considérable du soufre urinaire, particulièrement sensible sur le soufre total et sur le chiffre des sulfates. Le S. phénolique a été augmenté d'une façon moindre ; l'augmentation due au sulfate de soude est en définitive plus nette en ce qui concerne le S. des sulfates. Le rôle du phénol est moins bien déterminé, et il faut admettre que sur 1,50 les 2/3 environ ont été brûlés dans l'organisme, éliminés par l'intestin, ou sont passés à l'état de conjugués glycuroniques : or, les urines ne contenaient ni sucres réducteurs, ni substances analogues en quantités appréciables.

Le sulfate de soude semble avoir été chez cet animal un excitant général des fonctions antitoxiques de l'organisme :

son rôle particulier sur la sécrétion hépatique se traduisant par l'augmentation faible, mais réelle, de la sulfo-conjugaison.

Chez le chien B, on constate après l'action du phénol :

1° Augmentation des sulfates, 1,92-2,25;

2° Grosse augmentation de S. Ph., 0,38-1,2;

3° Légère diminution de S. T., 4,64-4,33.

L'organisme de cet animal résiste bien à l'intoxication phénolique ce qui s'exprime par l'augmentation considérable de la sulfo-conjugaison.

L'action simultanée du sulfate de soude et du phénol donne :

1° Augmentation du S. des sulfates, 2,25-7,68;

2° — S. Ph. . . . . 1,2 -1,36;

3° — S. T. . . . . 4,33-9,67.

En résumé, on constate après action simultanée du phénol et du sulfate de soude une augmentation portant sur le S. dans tous ses états.

	Sulfate + Ph.	S. Ph.	S. T.
	—	—	—
Chien A. . . .	1,9 -4,48	0,20-0,39	2,78-7,12
Chien B. . . .	2,25-7,68	1,2 -1,36	4,33-9,67

Mais chez le chien A, l'action du sulfate de soude seul diminue le soufre acide et le soufre phénolique.

Nous ne pouvons donc retenir que les résultats concernant le sulfate de soude et le phénol ingérés simultanément; on constate, en effet, dans ce cas, chez les deux animaux, des variations de même ordre.

On peut donc dire que :

1° Chez l'animal intoxiqué par le phénol, le sulfate de soude augmente les sulfates et le soufre conjugué;

2° Il est loisible d'interpréter l'augmentation générale du soufre urinaire par l'action du sulfate de soude sur l'activité hépatique. Quant au rôle du soufre contenu dans le sulfate de soude sur la sulfoconjugaison, les résultats indiqués ne permettent, en toute bonne foi, ni de le nier absolument ni de l'admettre.

Expériences sur les cobayes.

Nous indiquerons, pour terminer, trois expériences que nous avons réalisées sur les cobayes pour voir quelle action exerceraient la bile et la choline dans l'intoxication phénolique expérimentale.

Expérience I. — Un cobaye de 630 grammes reçut en une heure 0 gr. 75 de phénol par doses de 0 gr. 08. Il succomba deux heures après la dernière injection sous-cutanée. Un second cobaye de 680 grammes reçut dans le même laps de temps une dose de 0 gr. 9, mais reçut auparavant, par voie hypodermique, 4 centimètres cubes de bile de bœuf. Il ne succomba que dix-sept heures après la dernière injection.

Expérience II. — Dans les mêmes conditions, un cobaye de 550 grammes reçut 0 gr. 3 de phénol et succomba au bout de trois jours; un cobaye témoin du poids de 645 gr. reçut dans le même temps 0 gr. 5 de phénol, puis 4 centimètres cubes de bile, et n'avait pas encore succombé cinq jours après l'injection sous-cutanée.

Expérience III. — Un cobaye de 510 grammes reçut sous la peau 0 gr. 8 de phénol. Un cobaye témoin de 625 grammes reçut 0 gr. 9 de phénol et 0 gr. 03 de choline.

Le premier succomba au bout de 3 heures; le second au bout de 7 h. 1/2.

A aucun moment les urines des cobayes ne continrent de phénol libre, malgré les fortes doses que nous avions administrées.

Malgré leur insuffisance, ces expériences nous paraissent mettre en particulière évidence le rôle du foie dans la défense de l'organisme contre l'intoxication phénolique. Nous n'en aurions cependant pas fait état, si nous ne nous étions trouvé en face d'un cas particulier d'une action très géné-

rale. La bile n'est-elle pas, en effet, le meilleur excitant de la sécrétion biliaire, de l'activité fonctionnelle du foie? Rien d'étonnant alors dans la constatation de la résistance que procure à l'animal intoxiqué l'injection sous-cutanée de cette humeur.

Quant au rôle de la choline, il se rattache de fort près à celui de la bile. On sait, depuis les travaux de M. le Professeur Desgrez, que cette substance agit très activement sur la sécrétion biliaire. Le mécanisme de son action est donc facile à concevoir, et les faits observés sont tels que la théorie nous les faisait prévoir.

CONCLUSIONS

1° On ne peut nier l'action nocive des phénols sur l'orga-isme, et ceci en dehors de toute théorie sur l'origine nor-nale ou bactérienne de ces composés;

2° Il paraît cependant plus rationnel d'attribuer aux phé-nols une origine bactérienne;

3° L'organisme se défend contre l'intoxication phénolique par le mécanisme de la sulfo-conjugaison.

4° Les dérivés sulfo-conjugués sont moins toxiques que les phénols correspondants;

5° La sulfo-conjugaison s'opère dans le foie, en raison directe de l'activité fonctionnelle de cette glande;

6° Les antiseptiques intestinaux, si leur action était cons-tante, constitueraient le meilleur remède à l'intoxication phénolique en diminuant l'activité des bactéries intesti-nales, causes du mal;

7° Le calomel, par son pouvoir antiseptique, diminue ou fait disparaître le phénol urinaire normal;

8° Mais cette action n'est pas immédiate, elle est précédée d'une phase constante d'augmentation de l'élimination des sulfoconjugués;

9° Cette action primitive du calomel doit être rapportée aux propriétés cholagogues de ce sel;

10° Les purgatifs salins : sulfate de soude, citrate de

magnésie, agissent vraisemblablement par leur action excitante sur le foie;

11° Nos expériences ne nous permettent pas de décider si le sulfate de soude agit par son soufre dans le mécanisme de la sulfo-conjugaison;

12° Chez l'animal intoxiqué expérimentalement par le phénol, le sulfate de soude provoque une augmentation globale du soufre urinaire, sans particularités bien nettes vis-à-vis du soufre des sulfo-conjugués;

13° Nos expériences sur le cobaye montrent que la bile et la choline augmentent la résistance de l'animal à l'intoxication phénolique expérimentale : fait que les expériences de M. le Professeur Desgrez nous permettaient de prévoir.

Vu par le Président de la thèse :
A. DESGREZ

Vu :
Le Doyen : L. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.